

= US 5,395,840

F1



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 611 767 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94101543.0**

(51) Int. Cl. 5: **C07D 471/04, A61K 31/435,  
A61K 31/415, C07D 235/08,  
C07D 235/18, A61K 31/40,  
A61K 31/41, // (C07D471/04,  
235:00,221:00), (C07D471/04,  
221:00,209:00)**

(22) Anmeldetag: **02.02.94**

(30) Priorität: **15.02.93 DE 4304455**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**24.08.94 Patentblatt 94/34**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

(71) Anmelder: **BAYER AG**

**D-51368 Leverkusen (DE)**

(72) Erfinder: **Müller, Ulrich E., Dr.  
Neuer Triebel 91  
D-42111 Wuppertal (DE)  
Erfinder: Dressel, Jürgen, Dr.  
Tuchstrasse 48  
D-42477 Radevormwald (DE)  
Erfinder: Fey, Peter, Dr.  
Am Eickhof 23  
D-42111 Wuppertal (DE)  
Erfinder: Hanko, Rudolf H., Dr.  
Schillerstrasse 23  
D-40237 Düsseldorf (DE)  
Erfinder: Hübsch, Walter, Dr.  
Wildsteig 22**

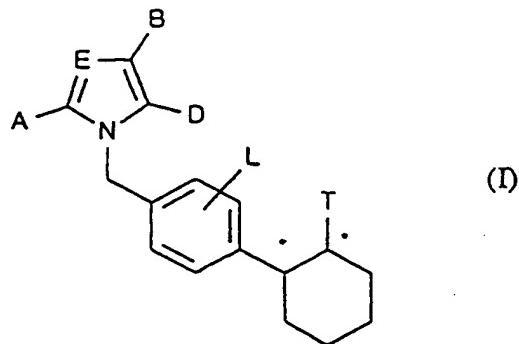
**D-42113 Wuppertal (DE)**

Erfinder: **Krämer, Thomas, Dr.  
Schneewittchenweg 37  
D-42111 Wuppertal (DE)  
Erfinder: Müller-Gliemann, Matthias, Dr.  
Laibacher Strasse 10  
D-42697 Solingen (DE)  
Erfinder: Beuck, Martin, dr.  
Trillis 7**

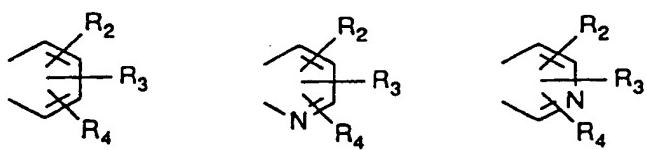
**D-40699 Erkrath (DE)  
Erfinder: Kazda, Stanislav, Prof. Dr.  
Gellertweg 18  
D-42115 Wuppertal (DE)  
Erfinder: Wohlfell, Stefan, Dr.  
Tucherweg 25  
D-40724 Hilden (DE)  
Erfinder: Knorr, Andreas, Dr.  
Trillser Graben 10  
D-40699 Erkrath (DE)  
Erfinder: Stasch, Johannes-Peter, Dr.  
Alfred-Nobel-Strasse 109  
D-42651 Solingen (DE)  
Erfinder: Zalss, Siegfried, Dr.  
Farnweg 3  
D-42113 Wuppertal (DE)**

**EP 0 611 767 A1**

- (54) **Heterocyclisch substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate als Angiotensin II Antagonisten.**
- (57) **Derivate der Formel**



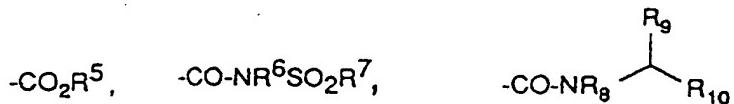
in welcher  
B und D gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,



T für einen Rest der Formel



oder Tetrazolyl steht.

Die Verbindungen können als Wirkstoffe in Arzneimitteln zur Behandlung von arteriellem Hochdruck und Atherosklerose eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft heterocyclisch-substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäure-derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als blutdrucksenkende und antiattherosklerotische Mittel.

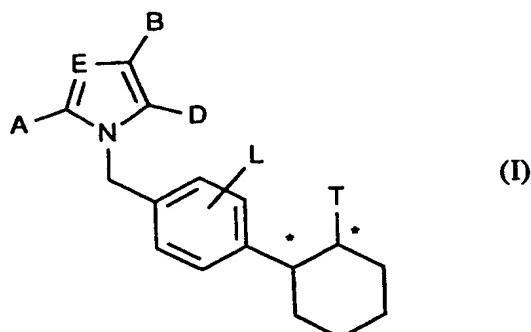
Es ist bekannt, daß Renin, ein proteolytisches Enzym, in vivo vom Angiotensinogen das Dekapeptid  
5 Angiotensin I abspaltet, welches wiederum in der Lunge, den Nieren oder anderen Geweben zu dem blutdrucksteigerndes Oktapeptid Angiotensin II abgebaut wird. Die verschiedenen Effekte des Angiotensin II, wie beispielsweise Vasokonstriktion,  $\text{Na}^+$ -Retention in der Niere, Aldosteronfreisetzung in der Nebenniere und Tonuserhöhung des sympathischen Nervensystems wirken synergistisch im Sinne einer Blutdruckerhöhung.

10 Darüberhinaus besitzt Angiotensin II die Eigenschaft, das Wachstum und die Vermehrung von Zellen wie beispielsweise von Herzmuskelzellen und glatten Muskelzellen zu fördern, wobei diese bei verschiedenen Krankheitszuständen (z.B. Hypertonie, Atherosklerose und Herzinsuffizienz) vermehrt wachsen und proliferieren.

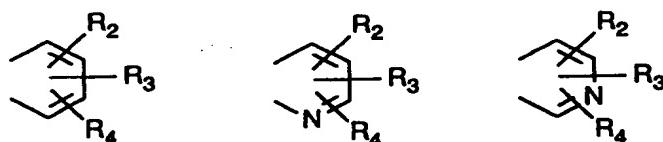
15 Ein möglicher Ansatz zum Eingriff in das Renin-Angiotensin-System (RAS) ist neben der Inhibierung der Reninaktivität die Hemmung der Aktivität des Angiotensin-Konversionsenzymes (ACE) sowie die Blockade von Angiotensin II-Rezeptoren.

Außerdem sind aus den Publikationen EP 407 102, EP 399 731, EP 399 732, EP 324 377 und EP 253  
310 heterocyclische Verbindungen mit A II-antagonistischer Wirkung bekannt.

30 Die Erfindung betrifft jetzt heterocyclisch substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel (I)



35 in welcher  
A für Wasserstoff oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes  
40 Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,  
E für ein Stickstoffatom oder für einen Rest der Formel - CR<sup>1</sup> steht,  
worin  
R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
45 B und D gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

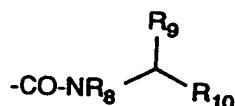
55



5

R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>	worin gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder Halogen bedeuten,
L	für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradketiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyano oder Carboxy steht,
T	für einen Rest der Formel -CO <sub>2</sub> R <sup>5</sup> , -CO-NR <sup>6</sup> SO <sub>2</sub> R <sup>7</sup> oder

20



steht.

worin

25	R <sup>5</sup>	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
	R <sup>6</sup> und R <sup>8</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
30	R <sup>7</sup>	Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
35	R <sup>9</sup>	Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Phenoxy oder C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkoxy substituiert ist,
	R <sup>10</sup>	eine Gruppe der Formel -CH <sub>2</sub> -OR <sup>11</sup> , -CO <sub>2</sub> R <sup>12</sup> , -CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> oder Pyridyl bedeutet, worin
	R <sup>11</sup>	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
40	R <sup>12</sup>	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	R <sup>13</sup> und R <sup>14</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,
45	oder	
	T	für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfassung ist eine Anwendung des Begriffs „Gesamtkonzept“ nicht vorgesehen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze sind z.B.

gisch unbedenkliche Salze der neuen heterocyclisch substituierten Phenyl-cyclohexancarbonsäuren und

-carbonsäurederivate können Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit Microläsuren, Carbonyl-

Sulforsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Mineralsäuren, Carborsäuren oder

**Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfinsäure, Ethensulfinsäure**, Bromwasserstoffsäure,

**Naphthalindisulfinsäure, Fecigsäure, Propionic Sulfuric Acid.**

**15. Kaprilliansäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.**

**Maleinsäure oder Benzoesäure.**

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethyldiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisiomer einheitlichen Bestandteile trennen [vgl. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

in welcher

A

für Wasserstoff oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder

20 E

für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, für ein Stickstoffatom oder für einen Rest der Formel - CR<sup>1</sup> steht,

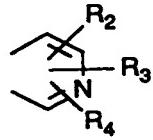
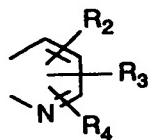
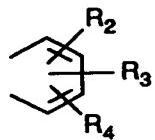
worin

R<sup>1</sup>

die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, gemeinsam einen Rest der Formel

B und D

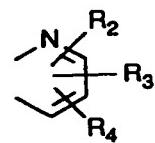
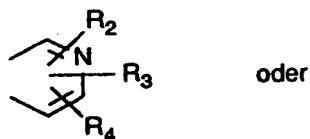
25



30

bilden,

35



40

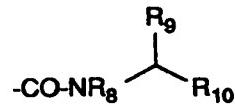
worin

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,

L für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

T für einen Rest der Formel -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder

50



55

steht,

worin

R<sup>5</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

**EP 0 611 767 A1**

- R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl bedeutet, gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 5 R<sup>7</sup> Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
- R<sup>9</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alcoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder Phenoxy substituiert ist,
- 10 R<sup>10</sup> eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>-OR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> oder Pyridyl bedeutet, worin
- R<sup>11</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R<sup>12</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,
- 15 R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl bedeuten,
- oder
- 20 T für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl oder Methyl substituiert ist, gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.
- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
- in welcher
- 25 A für Wasserstoff oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für Phenyl oder Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
- E für ein Stickstoffatom steht,
- B und D gemeinsam einen Rest der Formel
- 30
- 35
- 
- bilden,
- worin
- 40 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,
- L für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,
- T für einen Rest der Formel -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder
- 45



- steht,
- worin
- 55 R<sup>5</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
- R<sup>7</sup> Trifluormethyl oder Methyl, Ethyl, Benzyl, p-Tolyl oder Phenyl bedeutet,
- R<sup>9</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges

oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder Phenoxy substituiert ist,

eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{-OR}^{11}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{CO-NR}^{13}\text{R}^{14}$  oder Pyridyl bedeutet,

worin

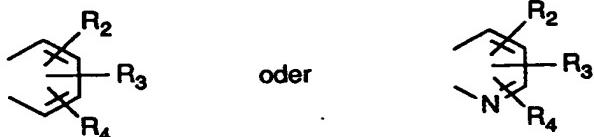
- 5      R<sup>11</sup>      Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R<sup>12</sup>      Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10     R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10     oder      T      für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl oder Methyl substituiert ist, gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

- 15    in welcher      A      für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder  
für Phenyl oder Cyclopropyl steht,
- E      für ein Stickstoffatom steht,
- 20    B und D      gemeinsam einen Rest der Formel

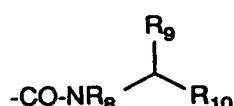
25



bilden,

- 30    R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>      worin  
gleich oder verschieden sind und Methyl, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,  
L      für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
T      für einen Rest der Formel  
35                -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>6</sup><sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder

40



steht,

worin

- 45    R<sup>5</sup>      Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R<sup>7</sup>      Trifluormethyl, Methyl oder p-Tolyl bedeutet,

R<sup>9</sup>      Phenyl bedeutet, das durch Fluor, Chlor substituiert sein kann,

50    R<sup>10</sup>      und

eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>OH, oder -CONH<sub>2</sub> oder Pyridyl bedeutet,

oder

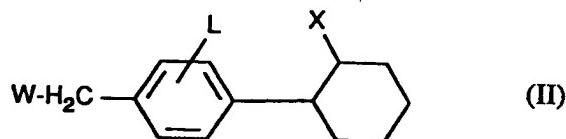
T      für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl substituiert ist,

gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.

- 55    Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

5

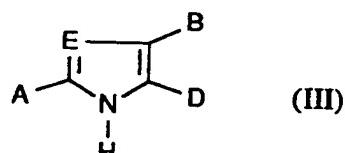


10

- in welcher  
L die oben angegebene Bedeutung hat,  
W für eine typische Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Jod, Tosylat oder Mesylat,  
vorzugsweise für Brom steht  
und  
X für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl oder für die Triphenylmethyl-tetrazolyl-1-yl-Gruppe steht,  
zunächst mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15

20

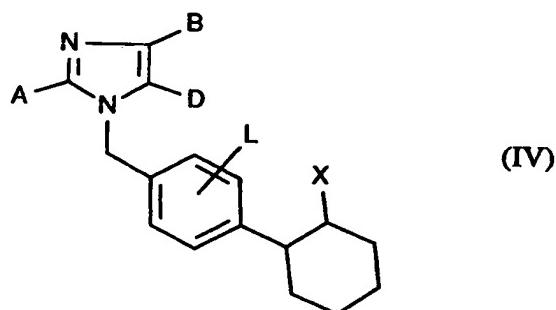


in welcher

- A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,  
25 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

30

35



40

in welcher

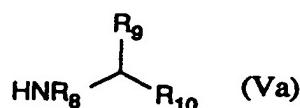
- A, B, D, L und X die oben angegebene Bedeutung haben,  
umsetzt, und gegebenenfalls ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren, nach vorgeschalteter Hydrolyse und/oder Aktivierung, anschließend mit Sulfonaminen oder Aminen der allgemeinen Formeln (V) und (Va)

HNR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup> (V)

oder

50

55

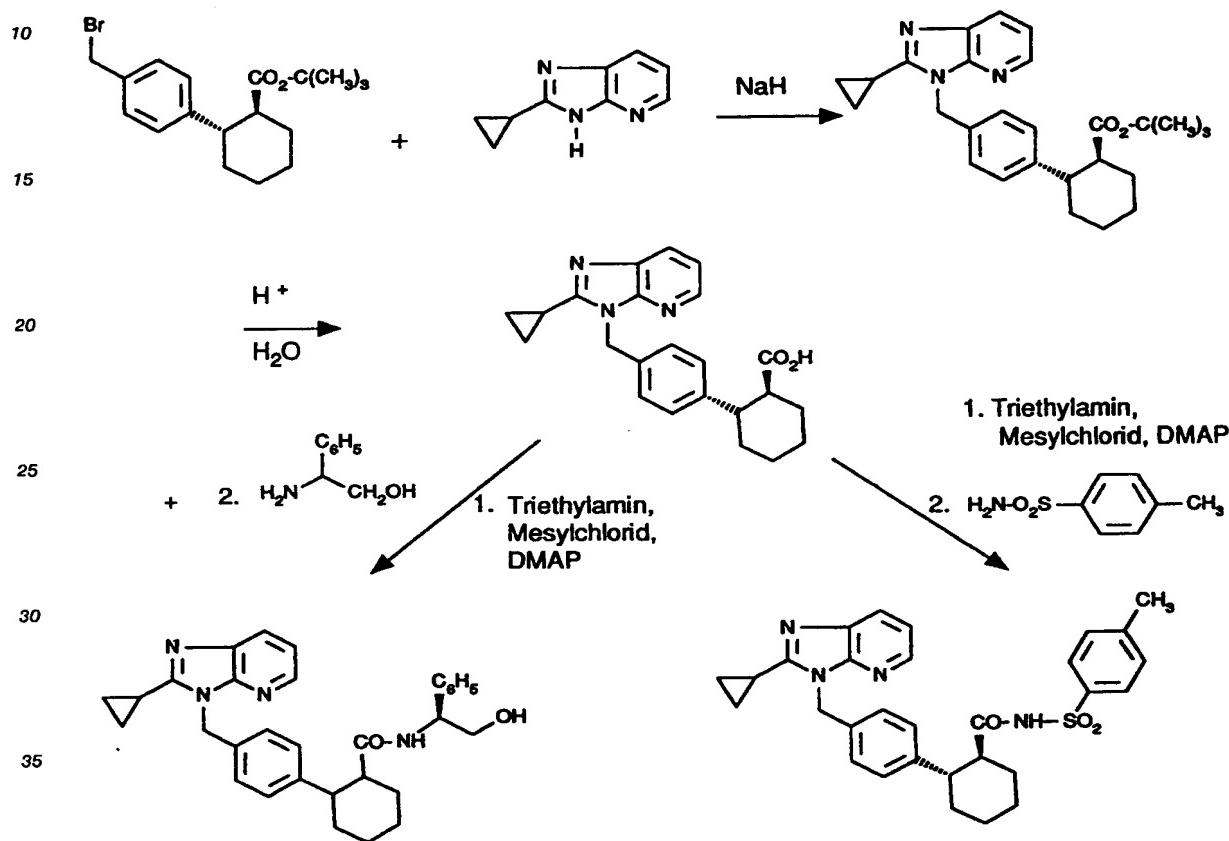


in welchen

- R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels, beispielsweise eines Dehydratisierungsmittels, in inerten Lösemitteln amidiert,  
 und im Fall der freien Tetrazole, gegebenenfalls die Triphenylmethylgruppe nach üblichen Methoden mit  
 Säuren, vorzugsweise mit Trifluoressigsäure oder Salzsäure in Dioxan, abspaltet,  
 5 und gegebenenfalls die Isomeren trennt, und im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden  
 Base oder Säure umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



40 Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethen, Trichlorethen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, 45 Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Pyridin und Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO.

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der Formel (III), ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80 °C bis +100 °C, bevorzugt von -30 °C bis +60 °C, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt werden Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse Wasser oder die für eine Hydrolyse üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid, oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Hydrolyse kann auch mit wäßrigen Säuren wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Essigsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure oder Perchlorsäure, bevorzugt mit Trifluoressigsäure erfolgen.

Die Hydrolyse wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0 °C bis +100 °C, bevorzugt von +20 °C bis +80 °C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Hydrolyse bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Hydrolyse wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol bezogen auf 1 mol des Esters, eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Bei der Durchführung der Reaktion entstehen im ersten Schritt die Carboxylate der erfindungsgemäßen Verbindungen als Zwischenprodukte, die isoliert werden können. Die erfindungsgemäßen Säuren erhält man durch Behandeln der Carboxylate mit üblichen anorganischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt

Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure. Es hat sich bei der Herstellung der Carbonsäuren hierbei als vorteilhaft erwiesen, die basische Reaktionsmischung der Verseifung in einem zweiten Schritt ohne Isolierung der Carboxylate anzusäuern. Die Säuren können dann in üblicher Weise isoliert werden. Im Fall der basischen Heterocyclen können durch das Behandeln der Lösungen der Carboxylate mit den oben aufgeführten Säuren auch die

Salze der Heterocyclen mit den anorganischen Säuren gewonnen werden.

Die Amidierung und die Sulfonamidierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise in Tetrahydrofuran oder Dichlormethan.

Die Amidierung kann gegebenenfalls über die aktivierte Stufe der Säurehalogenide, die aus den entsprechenden Säuren durch Umsetzung mit Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid oder Oxalylchlorid hergestellt werden können, verlaufen.

Die Amidierung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20 °C bis +80 °C, vorzugsweise von -10 °C bis +30 °C und Normaldruck.

Als Basen eignen sich dafür neben den oben aufgeführten Basen vorzugsweise Triethylamin und/oder Dimethylaminopyridin, DBU oder DABCO.

Die Base wird in einer Menge von 0,5 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V) eingesetzt.

Als säurebindende Mittel für die Amidierung können Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder

organische Basen wie Pyridin, Triethylamin, N-Methylpiperidin, oder bicyclische Amidine wie 1,5-Diazabicyclo[3.4.0]-nonene-5 (DBN) oder 1,5-Diazabicyclo[3.4.0]undecene-5 (DBU) eingesetzt werden. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonyl-

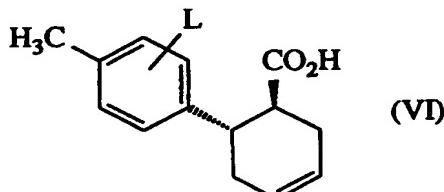
verbindungen wie Carboxyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexylfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-

Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid.

Die säurebindenden Mittel und Dehydratisierungsreagenzien werden im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäuren eingesetzt.

- 5 Die Cyclohexan-Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind größtenteils neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

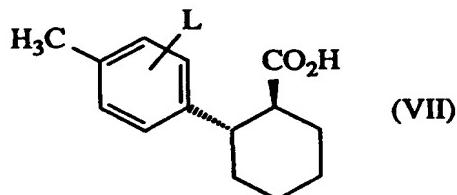
10



15

- in welcher  
L die oben angegebene Bedeutung hat,  
20 zunächst durch Hydrierung mit Palladium/C in einem der oben angegebenen Lösemitteln, vorzugsweise Methanol, in einer Wasserstoffatmosphäre in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

25



30

- in welcher  
L die oben angegebene Bedeutung hat,  
Überführt,  
35 in einem zweiten Schritt, im Fall, daß T ≠ Tetrazol, nach üblichen Methoden verestert,  
und im Fall, daß T für den Tetrazolylrest steht, mit Chlorsulfonylisocyanat in Dichlormethan zu den entsprechenden Cyanoverbindungen umsetzt, anschließend mit Natriumazid / Triethylammoniumchlorid, in Anwesenheit einer der oben aufgeführten Basen, vorzugsweise N,N-Dimethylformamid, unter Stickstoffatmosphäre die Tetrazolylgruppe einführt, durch weitere Umsetzung mit Triphenylmethylchlorid in Anwesenheit eines der oben aufgeführten Lösemittel und Basen, vorzugsweise Dichlormethan und Triethylamin, die Triphenylmethylgruppe einführt,  
40 und in einem letzten Schritt an der Methylengruppe eine Bromierung, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, durchführt.

Die Reduktion der Doppelbindung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0 °C bis +40 °C, vorzugsweise bei +20 °C und einem Druck von 1 bar, -10 bar, vorzugsweise 1-3 bar.

45 Die Veresterung erfolgt in einem der oben angegebenen Lösemitteln, vorzugsweise Toluol und Tetrahydrofuran, nach der oben bereits beschriebenen vorgeschalteten Aktivierung der entsprechenden Carbonäsüre, vorzugsweise über die Carbonsäurechloride, und nachträglicher Umsetzung mit dem entsprechenden Alkoholaten, in einem Temperaturbereich von 0 °C bis +60 °C, vorzugsweise bei +10 °C bis +35 °C und Normaldruck.

50 Die Umsetzungen zu den Cyanoverbindungen und den Tetrazolylverbindungen werden im allgemeinen bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels und Normaldruck durchgeführt.

Die Einführung der Triphenylmethylgruppe in den Tetrazolylring erfolgt im allgemeinen bei 0 °C.

55 Die Bromierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +40 °C bis 100 °C, vorzugsweise von +60 °C bis +90 °C und Normaldruck durchgeführt. Sie erfolgt in einem der oben angegebenen Lösemitteln, vorzugsweise mit Tetrachlorkohlenstoff, und mit N-Bromsuccinimid.

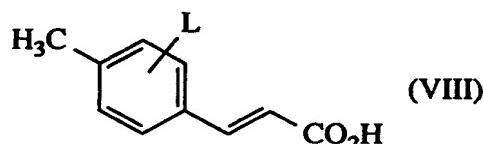
Als Starter (Katalysator) für die Bromierung eignen sich beispielsweise Azobisisobutyronitril, Dibenzoylperoxid, vorzugsweise Azobisisobutyronitril, wobei der Starter in einer Menge von 0,01 mol bis 0,1 mol,

bevorzugt von 0,01 mol bis 0,05 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (VII), eingesetzt wird.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind ebenfalls neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

5

10



in welcher

L die oben angegebene Bedeutung hat,

- 15 in einem der oben angegebenen Lösemittel, vorzugsweise Toluol, mit 1,3-Butadien in Anwesenheit von Hydrochinon, in einem Temperaturbereich von +180 °C bis +230 °C, vorzugsweise bei 200 °C und einem Druck von ca. 20 bar umsetzt [vgl. hierzu Eur.J. Med. Chem. 11, 493 (1976)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (VII) sind neu und können beispielsweise nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Ebenso sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) an sich bekannt oder können nach üblicher Methode hergestellt werden.

- 25 Die Amine der allgemeinen Formel (V) sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine spezifische Angiotensin II-antagonistische Wirkung, da sie kompetitiv die Bindung von Angiotensin II an die Rezeptoren hemmen. Sie unterdrücken die vasokonstriktiven und Aldosteronsekretions-stimulierenden Effekte des Angiotensin II. Darüberhinaus inhibieren sie die Proliferation von glatten Muskelzellen.

Sie können deshalb in Arzneimitteln zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und Atherosklerose eingesetzt werden. Darüberhinaus können sie zur Behandlung von coronaren Herzkrankungen, Herzinsuffizienz, Störungen der Hirnleistung, ischämischen Gehirnerkrankungen, peripherer Durchblutungsstörungen,

- 35 Funktionsstörungen der Niere und Nebenniere, bronchospastischen und vaskulär bedingten Erkrankungen der Atemwege, Natriumretention und Ödemen eingesetzt werden.

#### Untersuchung auf die Hemmung der mit Agonisten induzierten Kontraktion

- 40 Kaninchen beiderlei Geschlechts werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet, oder fallweise mit Nembutal (ca 60 - 80 mg/kg i.v.) narkotisiert und durch Öffnung des Thorax getötet. Die Thoraxaorta wird entnommen, von anhaftendem Bindegewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringsegmente geteilt und einzeln unter einer Anfangsbelastung von ca. 3,5 g in 10 ml Orgelpäder mit auf 37 °C temperierter, Carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Nährösung folgender Zusammensetzung: 119 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l CaCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O; 1,2 mmol/l KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 10 mmol/l Glucose; 4,8 mmol/l KCl; 1,4 mmol/l MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O und 25 mmol/l NaHCO<sub>3</sub> verbracht.

- 45 Die Kontraktionen werden isometrisch durch Statham UC2-Zellen über Brückenverstärker (ifd Mülheim bzw. DSM Aalen) erfaßt und mittels A/D-Wandler (System 570, Keithley München) digitalisiert sowie ausgewertet. Die Durchführung von Agonistdosierungswirkungskurven (DWK) erfolgt stündlich. Mit jeder DWK werden 3 bzw. 4 Einzelkonzentrationen im 4 min-Abstand in die Bäder appliziert. Nach Ende der DWK und darauffolgender Auswaschzyklen (16 mal jeweils ca. 5 sec/min mit der o.a. Nährösung) schließt sich eine 28-minütige Ruhe- bzw. Inkubationsphase an, innerhalb derer die Kontraktionen in der Regel wieder den Ausgangswert erreichen.

- 50 Die Höhe der im Normalfall 3. DWK wird als Bezugsgröße für die Bewertung der in weiteren Durchgängen zu untersuchenden Testsubstanz verwendet, die bei den nachfolgenden DWK's in jeweils steigender Dosierung mit Beginn der Inkubationszeit in die Bäder appliziert wird. Jeder Aortenring wird dabei ganztägig mit immer dem gleichen Agonisten stimuliert.

Agonisten und ihre Standardkonzentrationen Applikationsvolumen pro Einzelgabe = 100 µl):

5	KCl 1Noradrenalin Serotonin B-HT 920 Methoxamin Angiotensin II	22,7;32,7;42,7;52,7 $3 \times 10^{-9}$ ; $3 \times 10^{-8}$ ; $3 \times 10^{-7}$ ; $3 \times 10^{-6}$ $10^{-8}$ ; $10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$ $10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$ $10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$ $3 \times 10^{-9}$ ; $10^{-8}$ ; $3 \times 10^{-8}$ ; $10^{-7}$	mmol/l g/ml g/ml g/ml g/ml g/ml
10			

Für die Berechnung der IC<sub>50</sub> (Konzentration bei der die zu untersuchende Substanz eine 50%ige Hemmung verursacht) wird der Effekt jeweils an der 3. = submaximalen Agonistkonzentration zugrundegelegt.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die durch Angiotensin II induzierte Kontraktion der isolierten Kaninchenaorta dosenabhängig. Die durch Kalium-Depolarisation oder andere Agonisten induzierte Kontraktion wurde nicht oder in hohen Konzentrationen nur schwach gehemmt.

20 Tabelle A:

Hemmung der Gefäßkontraktion an isolierten Aortenringen von Kaninchen in vitro

25

IC<sub>50</sub> (nM) gegen Kontraktionen, induziert durch: AII

30	Bsp.Nr.:	IC <sub>50</sub> [nM]
	9	260
	30	220

35

Blutdruckmessungen an der Angiotensin II-infundierten Ratte

Männliche Wistar Ratten (Moellegaard, Kopenhagen, Dänemark) mit einem Körpergewicht von 300 - 40 350 g, werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung und in die Femoralvenen ein Katheter für die Angiotensin II-Infusion und ein Katheter für die Substanzverabreichung eingeführt. Nach Gabe des Ganglienblockers Pentolinium (5 mg/kg i.v.) wird die Angiotensin II-Infusion (0,3 µg/kg/min) gestartet. Sobald die Blutdruckwerte ein stabiles Plateau erreicht haben, werden die Testsubstanzen entweder intravenös oder als Suspension bzw. Lösung 45 in 0,5% Tylose oral verabreicht. Die Blutdruckveränderungen unter Substanzinfluss sind als Mittelwerte ± SEM in der Tabelle angegeben.

Bestimmung der antihypertensiven Wirksamkeit bei wachen hypertensiven Ratten

50 Die orale antihypertensive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde an wachen Ratten mit chirurgisch induzierter unilateraler Nierenarterienstenose geprüft. Dazu wurde die rechte Nierenarterie mit einem Silberclip von 0,18 mm lichter Weite eingeengt. Bei dieser Hypertonieform ist die Plasmarenaktivität in den ersten sechs Wochen nach dem Eingriff erhöht. Der arterielle Blutdruck diese Tiere wurde in definierten Zeitabständen nach Substanzgabe mit der "Schwanzmanschette" unblutig gemessen. Die zu prüfenden Substanzen wurden aufgeschwemmt in einer Tylosesuspension intragastral ("oral") per Schlundsonde in verschiedenen Dosen appliziert. Die erfindungsgemäßen Verbindungen senken den arteriellen Blutdruck der Hochdruckratten in klinisch relevanter Dosierung.

Außerdem hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen die spezifische Bindung von radioaktivem Angiotensin II konzentrationsabhängig.

Interaktion der erfindungsgemäßen Verbindungen mit dem Angiotensin II-Rezeptor an Membranfraktionen der Nebennierenrinde (Rind)

Nebennierenrinden vom Rind (NNR), die frisch entnommen und sorgfältig von Mark von Kapsel befreit sind, werden in Sucrose-Lösung (0,32 M) mit Hilfe eines Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) zu grobem Membran-Homogenat zerkleinert und in zwei Zentrifugationsschritten zu Membranfraktionen partiell aufgereinigt.

Die Untersuchungen zur Rezeptor-Bindung werden an partiell gereinigten Membranfraktionen boviner NNR mit radioaktivem Angiotensin II in einem Assay-Volumen von 0,25 ml durchgeführt, das im einzelnen die partiell gereinigten Membranen (50 - 80 µg), <sup>3</sup>H-Angiotensin II (3-5 nM), Test-Pufferlösung (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl<sub>2</sub> sowie die zu untersuchenden Substanzen enthält. Nach einer Inkubationszeit von 60 min bei Raumtemperatur wird die nicht gebundene Radioaktivität der Proben mittels angefeuchteter Glasfaserfilter (Whatman GF/C) separiert und die gebundene Radioaktivität nach Waschung des Proteins mit eiskalter Pufferlösung (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 5% PEG 6000) in einem Szintillationscocktail spektrophotometrisch gemessen. Die Analyse der Rohdaten erfolgte mit Computer-Programmen zu K<sub>i</sub>- bzw. IC<sub>50</sub>-Werten (K<sub>i</sub>: für die verwendete Radioaktivität korrigierte IC<sub>50</sub>-Werte; IC<sub>50</sub>-Werte: Konzentration bei der die zu untersuchende Substanz eine 50%ige Hemmung der spezifischen Bindung des Radioliganden bewirkt).

Tabelle B

25	Bsp.	9	K <sub>i</sub> =	47 nM
	Bsp.	30	K <sub>i</sub> =	19 nM

Untersuchung zur Inhibition der Proliferation glatter Muskelzellen durch die erfindungsgemäßen Verbindungen

Zur Feststellung der antiproliferativen Wirkung der Verbindungen werden glatte Muskelzellen verwendet, die aus den Aorten von Ratten durch die Media-Explantat-Technik gewonnen werden [R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971]. Die Zellen werden in geeigneten Kulturschalen, in der Regel 96-Loch-Platten, ausgesät und für 2 - 3 Tage in Medium 199 mit 7,5% FCS und 7,5% NCS, 2 mM L-Glutamin und 15 mM HEPES, pH 7,4 in 5% CO<sub>2</sub> bei 37°C kultiviert. Danach werden die Zellen durch Serumentzug für 2 - 3 Tage synchronisiert und sodann mit Serum oder anderen Faktoren zum Wachstum angeregt. Gleichzeitig werden Testverbindungen zugesetzt. Nach 16 - 20 Stunden wird 1 µCi <sup>3</sup>H-Thymidin zugefügt und nach weiteren 4 Stunden der Einbau dieser Substanz in die TCA-präzipitierbare DNA der Zellen bestimmt. Zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte wird die Wirkstoffkonzentration errechnet, die bei sequentieller Verdünnung des Wirkstoffes halbmaximale Hemmung der durch 10% FCS hervorgerufene Thymidinkorporation bewirkt.

Tabelle C

45	Bsp.-Nr.	IC <sub>50</sub> [nM]
	16	410
	17	2
	21	7
50	25	26
	29	4
	31	3

55 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungs-

spielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

#### Laufmittel:

A Dichlormethan : Methanol = 10:1

B Petrolether : Essigester = 4:1

C Petrolether : Essigester = 1:1

D Dichlormethan : Methanol = 10:1

E Essigester : Dichlormethan = 1:1

F Dichlormethan : Ethanol = 20:1

G Petrolether : Essigester = 1:2

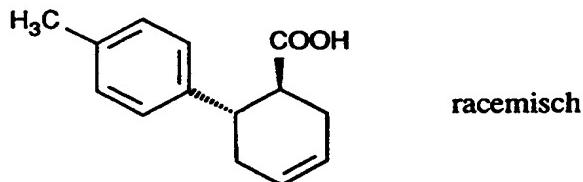
H Dichlormethan : Methanol: währ. konz. Ammoniak = 200:20:1

#### Ausgangsverbindungen

##### Beispiel I

trans-6-(4-Tolyl)-cyclohex-3-en-1-carbonsäure

40



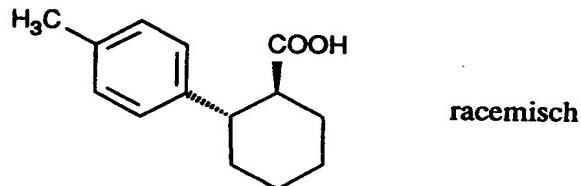
45

275 g (1,695 mol) 3-E-(4-Tolyl)acrylsäure (käuflich) wird nach einem bekannten Verfahren (Eur.J. Med. Chem. 11, 493 (1976)) in 480 ml Toluol mit 580 ml 1,3-Butadien (in kondensierter Form abgemessen) unter Zugabe von 3 g Hydrochinon 22 h bei ca 200 °C und ca. 20 bar umgesetzt. Das Rohgemisch wird mit Toluol verdünnt und mit 0,5 M währiger Natronlauge extrahiert. Darauf werden die währigen Phasen mit 1 M Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die etherischen Lösungen werden mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und wiederum in Toluol gelöst. Nach 15 minütigem Kochen mit 5g Aktivkohle saugt man heiß ab und dampft das Lösemittel bis auf ca. 120 - 160 ml ab; bei 0 - 4 °C kristallisiert 124 g (573 mmol) Produkt aus. Das Filtrat wird etwas weiter eingeengt und zum Nachkristallisieren wieder abgekühlt. Bei Wiederholung dieses Vorgangs fallen insgesamt weitere 42 g (194 mmol) Produkt an. R<sub>f</sub> = 0,39 (Dichlormethan : Methanol = 10:1)

Beispiel II

trans-2-(4-Tolyl)-cyclohexan-1-carbonsäure

5



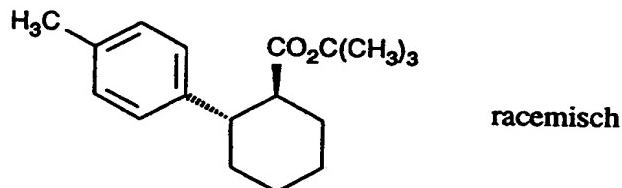
10

- 15 155 g (717 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 1 l Methanol gelöst und an 10 g Palladium (10% auf Tierkohle) bei 20 °C und Wasserstoffatmosphäre von ca 1 bar umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 16 h wird der Katalysator abfiltriert und das Lösemittel - zuletzt im Vakuum - abgedampft. Ausbeute: 153 g (701 mmol)  $R_f = 0,38$  (Dichlormethan : Methanol = 10:1)

Beispiel III

trans-2-(4-Tolyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.butylester

25



30

Methode A:

35

- 45,8 g (184 mmol) der Verbindung aus Beispiel II werden in 600 ml Toluol gelöst und unter Rückfluß mit 49,5 ml (387 mmol) Oxalylchlorid zur Reaktion gebracht.

Nach 2 h dampft man das Lösemittel mit überschüssigem Reagenz ab, dazu muß das rohe Carbonsäurechlorid gegebenenfalls wiederholt in Toluol aufgenommen und noch einmal abrotiert werden. Das so gewonnene Produkt wird in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 24,8 g (221 mmol) Kalium-tert.butanolat bei 0 °C verrührt und 20 h nachgerührt (bei 20 °C). Darauf werden Wasser und Ether zugesetzt und mehrfach extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 (Merck, Petrolether : Essigester = 20:1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 39,6 g (130 mmol)

45  $R_f = 0,47$  (Petrolether : Essigester = 10:1)

Methode B

- 20,0 g (91,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel II werden in 7 ml konz. Schwefelsäure in 100 ml Ether suspendiert und bei -30 °C mit 80 ml (713 mmol) Isobuten versetzt (Druckapparatur). Das Gemisch wird in dem verschlossenen Gefäß auf 20 °C erwärmt und über 20 Stunden umgesetzt. Darauf kühlte man wieder auf -30 °C ab, öffnete die Apparatur und rührte das Reaktionsgemisch bei 20 °C in 300 ml 3 M Natronlauge / 400 ml Ether ein. Die wäßrige Phase wird mit Ether nachextrahiert, die organische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 23,3 g (84,9 mmol).

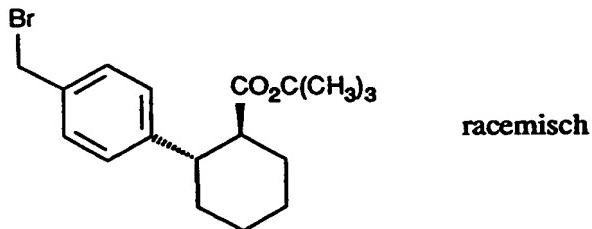
55

Beispiel IV

trans-2-(4-Brommethylphenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.butylester

5

10



15

11,70 g (42,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden unter Rückfluß in 100 ml Tetrachlormethan mit 7,59 g (42,6 mmol) N-Bromsuccinimid und 1,4 g Azobisisobutyronitril umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird die Mischung abgekühlt, der angefallene Succinimidniederschlag abgesaugt und das Filtrat eingedampft.

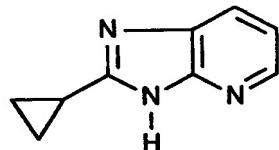
20

Ausbeute: 14,2 g (40,2 mmol)  
 $R_f = 0,48$  (Petrolether : Essigester = 10:1)

Beispiel V

25 6-Cyclopropyl-imidazo[2,3-b]pyridin

30



35

3,27 g (30 mmol) 2,3-Diaminopyridin (Aldrich) und 2,72 g (30 mmol) Cyclopropancarbonsäure (Aldrich) werden mit 30 ml Tolyolphosphorsäure 3 Stunden bei 120°C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen, mit Natriumhydroxid auf pH = 6 - 7 gestellt und mit Natriumcarbonat bis pH = 8-9 basifiziert. Nach mehrfacher Extraktion mit Essigester werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und - zuletzt im Hochvakuum - eingedampft. Nach der chromatographischen Aufarbeitung des Rohproduktes (Kieselgel 60, Merck, Dichlormethan bis Dichlormethan : Methanol = 50:1); Ausbeute: 3,01g (19 mmol).

40

$R_f = 0,38$  (Essigester : Methanol = 10:1)

45

50

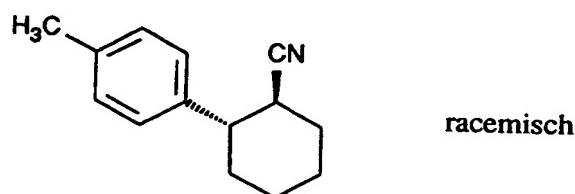
55

Beispiel VI

trans-2-(4-Tolyl)-cyclohexan-1-carbonitril

5

10



- 15 100,0 g (458,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel II werden in 1 l Dichlormethan in der Siedetemperatur mit 84,3 g (595,5 mmol) Chlorsulfonylisocyanat in 100 ml Dichlormethan über 1 h umgesetzt. Darauf tropft man 72 ml (938,9 mmol) N,N-Dimethylformamid in das sich abkühlende Reaktionsgemisch und röhrt 18 h nach. Man gießt auf 350 g Eis, trennt die Phasen nach dem Schmelzen und extrahiert mit Dichlormethan. Die mit Kaliumcarbonat getrockneten organischen Phasen werden eingedampft und der Rückstand destilliert. Es fallen 57,8 g (290,2 mmol) Produkt an.  
 Kochpunkt: 122-131 °C (0,2 mbar)  
 $R_f = 0,81$  (Dichlormethan)

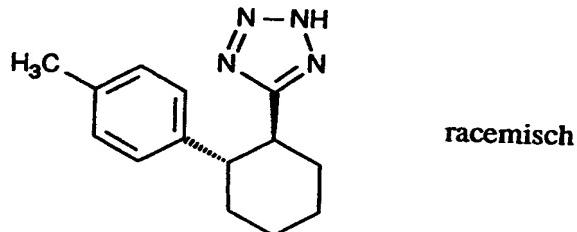
Beispiel VII

25

5-[trans-2-(4-Tolyl)-cyclohex-1-yl]tetrazol

30

35



- 40 15,34 g (69,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 230 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid mit 22,6 g (348 mol) Natriumazid und 47,9 g (348 mmol) Triethylammoniumchlorid unter Stickstoff in der Siedehitze zur Reaktion gebracht. Nach 20 h gießt man nach Abkühlung auf Ether und 1 M Schwefelsäure, wäscht die organische Phase mit 1 M Schwefelsäure und extrahiert dann mit 10%iger Natronlauge. Die wäßrige Phase wird bei 0 °C mit 1 M Salzsäure auf pH = 1,5 gestellt und der anfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Phosphorpentoxid und Natriumhydroxid getrocknet.  
 Ausbeute: 11,2 g (46,2 mmol)  
 $R_f = 0,23$  (Dichlormethan : Methanol = 20:1)

50

55

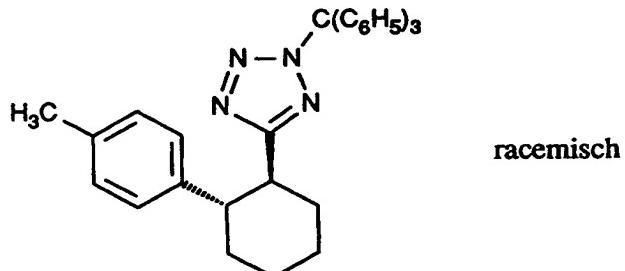
Beispiel VIII

5-[trans-2-(4-Tolyl)-cyclohex-1-yl]-2-triphenylmethyl-tetrazol

5

10

15



11,0 g (45,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII werden in 170 ml Dichlormethan mit 13,4 g (48,2 mmol) Triphenylmethylchlorid und 7,57 ml (54,6 mmol) Triethylamin bei 0 °C zur Reaktion gebracht. Man röhrt 20 unter Erwärmung auf Raumtemperatur ca 20 h nach und extrahiert dann mit Ether und wässriger Zitronensäure. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 22,1 g (45,5 mmol)

$R_f = 0,67$  (Petrolether : Essigester = 5:1)

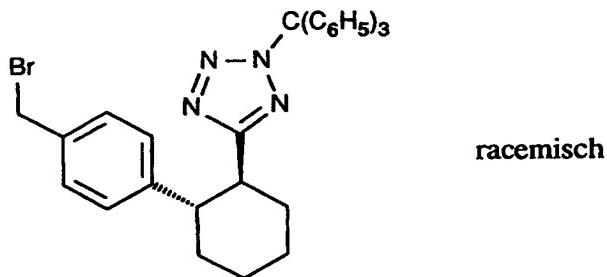
Beispiel IX

5-[trans-2-(4-Brommethylphenyl)-cyclohex-1-yl]-2-triphenylmethyl-tetrazol

30

35

40

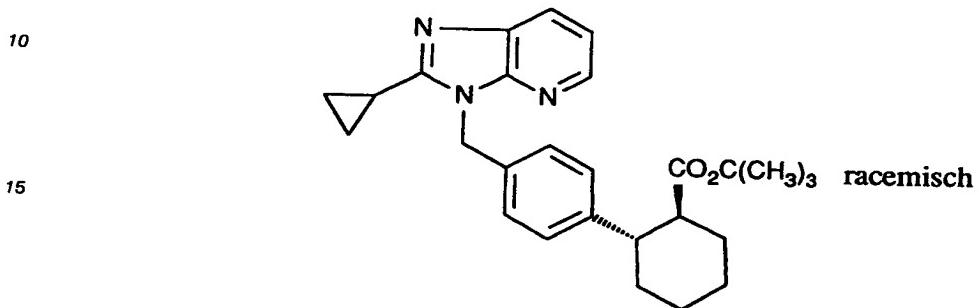


50

55

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

- 5 trans-2-{4-[6-Cyclopropyl-imidazo[2,3-b]pyridin]-7-yl-methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-  
tert.butylester

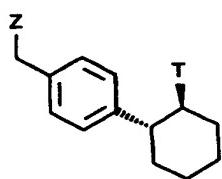


0,90 g (5,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel V werden in 15 ml Dimethylformamid mit 0,17 g (5,7 mol) Natriumhydrid (80%ig, stabilisiert mit Paraffin) bei 0 °C umgesetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung röhrt man 20 Minuten nach und tropft dann bei 0 °C 2,00 g (5,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV in 20 ml Dimethylformamid zu. Unter Erwärmung auf 20 °C lässt man 20 h nachröhren und extrahiert dann nach Zugabe von Wasser mehrfach mit Ether. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel 60 (Merck, Petrolether : Essigester = 1:1) gereinigt; Ausbeute: 0,4g (0,9 mmol).  
 $R_f = 0,60$  (Petrolether : Essigester = 1:2)

Analog zu Beispiel 1 werden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

**Tabelle 1:**

5



10

Bsp.-Nr.

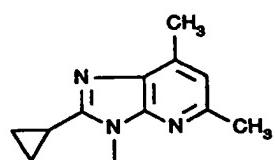
Z

T

 $R_f$  (Laufmittel)

15

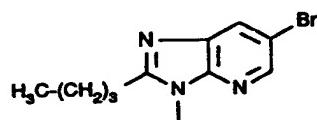
2

 $-CO_2C(CH_3)_3$ 

0,16 (B)

20

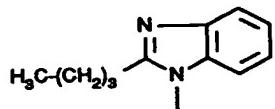
3

 $-CO_2C(CH_3)_3$ 

0,50 (B)

25

4

 $-CO_2C(CH_3)_3$ 

0,21 (B)

30

35

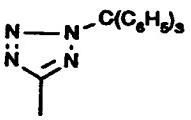
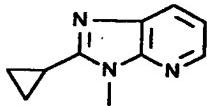
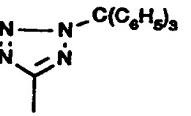
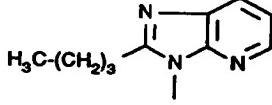
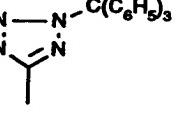
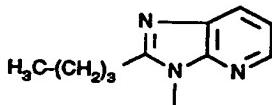
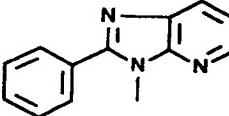
40

45

50

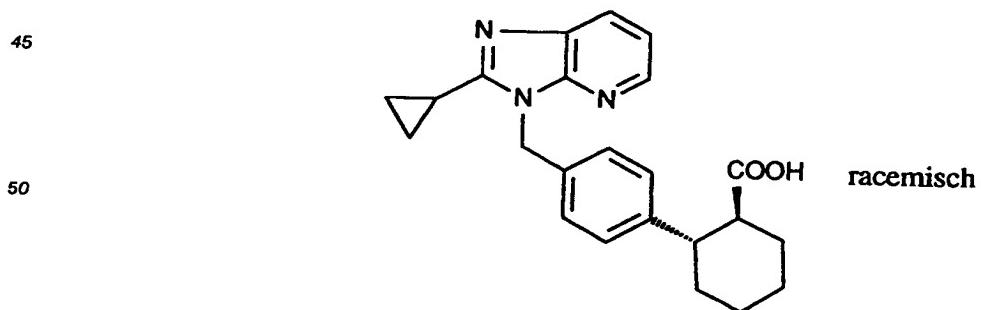
55

Fortsetzung Tabelle 1:

5	Bsp.-Nr.	Z	T	R <sub>f</sub> (Laufmittel)
10	5			0,74 (G)
15	6			0,53 (G)
20	7			0,50 (C)
25	8		CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,41 (D)
30	9		CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,18 (D)
35				

Beispiel 10

40 trans-2-{4-[(6-Cyclopropyl-imidazo[2,3-b]pyridin-7-yl-methyl]phenyl]-cyclohexan-1-carbonsäure



0,39 g (0,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden bei 20 °C in 10 ml Dioxan mit 10 ml konzentrierter Salzsäure zur Reaktion gebracht. Nach 18 h stellt man mit 2 M Natronlauge auf pH = 13 und schüttelt

einmal mit Ether. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Lösung im Vakuum von organischen Lösemittelresten befreit und bei 0°C mit konzentrierter Salzsäure auf pH = 5 gestellt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Natriumhydroxid und Phosphorpentoxid getrocknet.

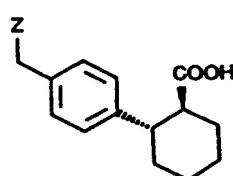
5 Ausbeute: 0,28g (0,7 mmol)

$R_f$  = 0,08 (Dihchlormethan : Methanol = 10:19)

In Analogie zu Beispiel 10 werden die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

10 **Tabelle 2:**

15



20

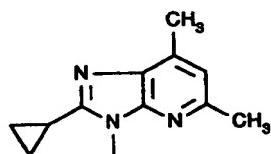
Bsp.-Nr.

Z

$R_f$  (Laufmittel)

25

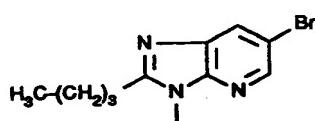
11



0,33 (A)

30

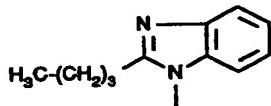
12



0,32 (C)

35

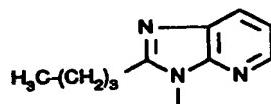
13



0,16 (C)

40

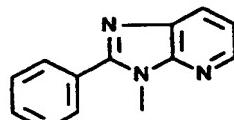
14



0,18 (B)

45

15



0,16 (C)

50

55

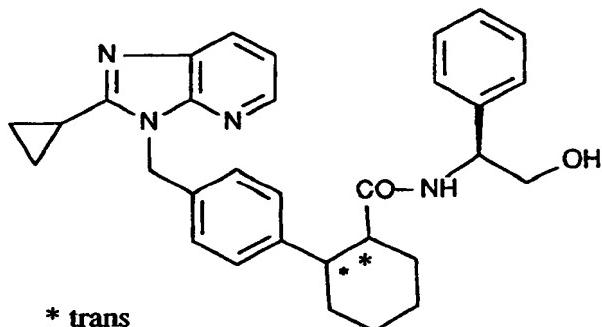
Beispiele 16 und 17

trans-2-{4-[{(6-Cyclopropyl-imidazo[2,3-b]pyridin)-7-yl-methyl]-cyclohexan-1-carbonsäureN[(S)-phenylglycinol]amid}

5

10

15



20

0,12 g (0,32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10 werden in 4 ml Tetrahydrofuran bei -30 °C mit 89,6 µl (6,5 mmol) Triethylamin und 26,6 µl (0,35 mmol) Methansulfonsäurechlorid zur Reaktion gebracht. Nach 30 Minuten werden 52,6 mg (0,38 mmol) (S)-Phenylglycinol und 39 mg (0,32 mmol) 4-(N,N-Dimethylamino)-

25 pyridin in 3 ml Tetrahydrofuran zugegeben und unter Erwärmung auf 20 °C 19 h nachgerührt. Darauf gießt man auf wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Ether. Die etherischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 (Merck, Dichlormethan : Methanol = 50:1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

60 mg (0,12 mmol)/R<sub>f</sub> = 0,63 (A) Diastereomer A (Beispiel 16)

30 40 mg (0,08 mmol)/R<sub>f</sub> = 0,59 (A) Diastereomer B (Beispiel 17)

In Analogie zu den Vorschriften der Beispiele 16 und 17 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

35

40

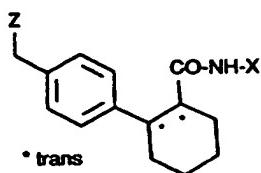
45

50

55

Tabelle 3:

5



10

Bsp.-Nr.

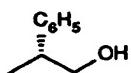
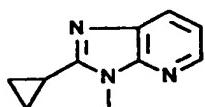
Z

X

 $R_f$  (Laufmittel)

15

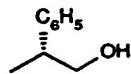
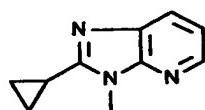
18



0,31 (D)

20

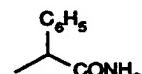
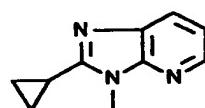
19



0,27 (D)

25

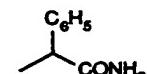
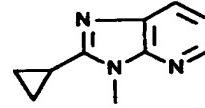
20



0,37 (D)

30

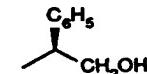
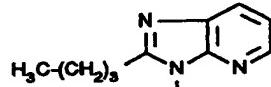
21



0,32 (D)

35

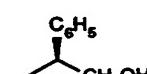
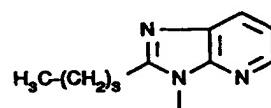
22



0,23 (D)

40

23



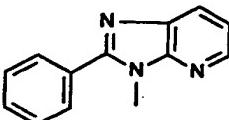
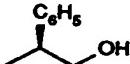
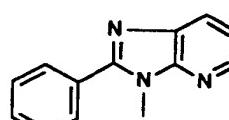
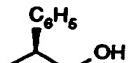
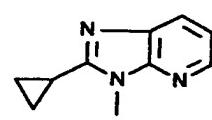
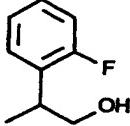
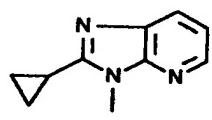
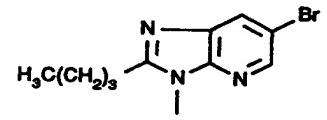
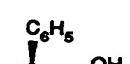
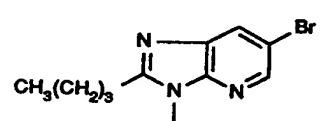
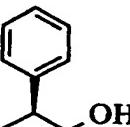
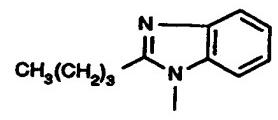
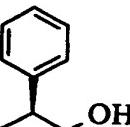
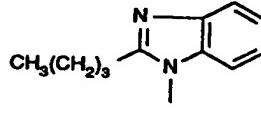
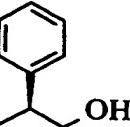
0,15 (D)

45

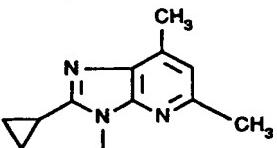
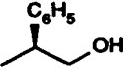
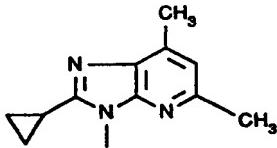
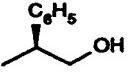
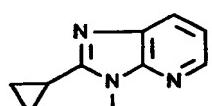
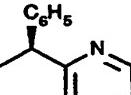
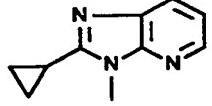
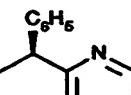
50

55

Fortsetzung Tabelle 3:

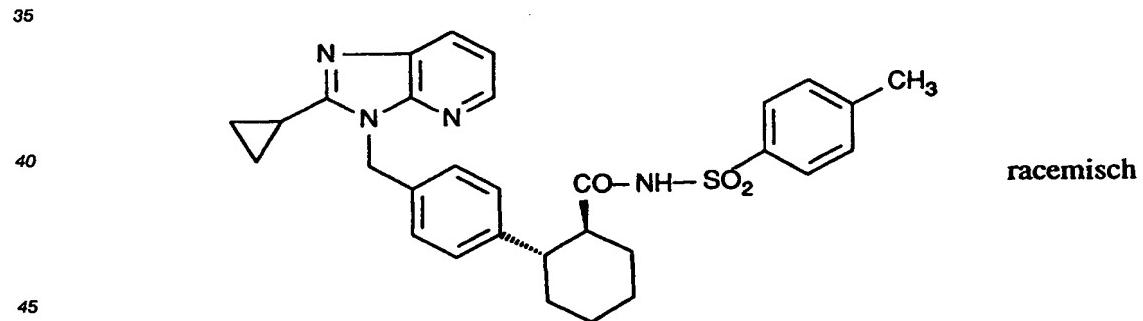
Bsp.-Nr.	Z	X	R <sub>f</sub> (Laufmittel)
24			0,42 (H)
25			0,40 (H)
26			0,28 (D)
27			0,25 (D)
28			0,37 (E)
29			0,27 (E)
30			0,61 (F)
31			0,56 (F)

Fortsetzung Tabelle 3:

5	Bsp.-Nr.	Z	X	R <sub>f</sub> (Laufmittel)
10	32			0,55 (F)
15	33			0,51 (F)
20	34			0,31 (G)
25	35			0,21 (G)

## 30 Beispiel 36

trans-2-{4-[(6-Cyclopropyl-imidazo[2,3-b]pyridin)-7-yl-methyl]phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-N-(4-tolylsulfonyl)amid



50 120 mg (0,32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10 werden in 4 ml Tetrahydrofuran mit 26,6 µl (0,35 mmol) Methansulfonäsurechlorid und 194 µl (1,4 mmol) Triethylamin umgesetzt (-20 °C). Nach 2 h werden 66,0 mg (0,39 mmol) 4-Toluolsulfonsäureamid und 155 mg (1,28 mmol) 4-(N,N-Diethylamino)pyridin zum Reaktionsgemisch gegeben und 20 h nachgerührt. Man gießt auf wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ether. die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die chromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel 60, Merck, Dichlormethan : Methanol = 50:1) liefert 34 mg (0,06 mmol) Produkt.

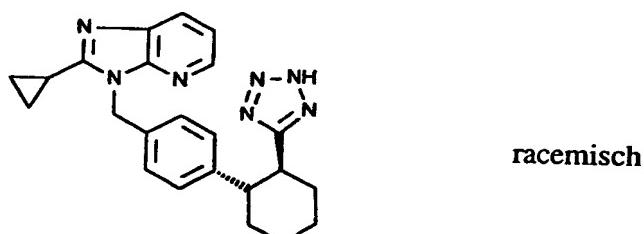
55 R<sub>f</sub> = 0,45 (Petrolether : Essigester = 1:8).

Beispiel 37

5-[trans-2-(2-Cyclopropyl-imidazo[2,3-b]pyridin-1-yl-methylphenyl)-cyclohex-1-yl]tetrazol

5

10



15

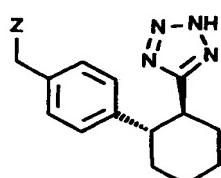
0,64 g (1,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX werden in 7 ml Tetrahydrofuran mit 3 ml Wasser und 3 ml Trifluoressigsäure bei 20 °C umgesetzt. Nach 2 Stunden verdünnt man mit Ether und extrahiert mit wässriger Natronlauge (pH = 13). Die alkalische wässrige Phase wird mit 1 M Salzsäure auf pH = 4,5 gestellt und der dabei anfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Natriumhydroxid und Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 0,27 g (0,7 mmol).

20  $R_f = 0,35$  (Dichlormethan : Methanol = 10:1)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 37 können die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen hergestellt werden:

25

Tabelle 4:

30

35

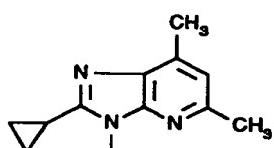
Bsp.-Nr.

Z

 $R_f$  (Laufmittel)

40

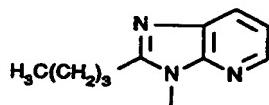
38



0,38 (A)

45

39

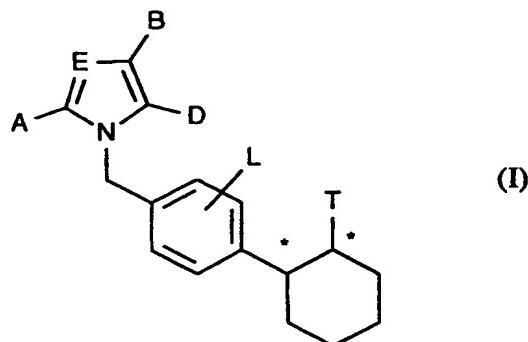


0,32 (A)

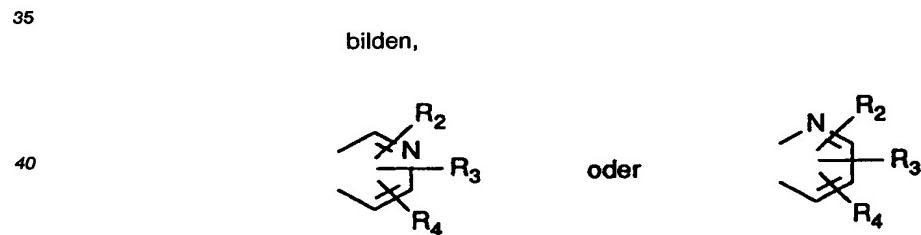
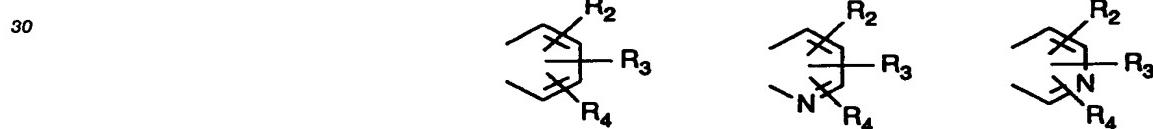
50

**Patentansprüche**

55 1. Heterocyclisch substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel (I)



- 15      in welcher  
A                für Wasserstoff oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- 20                für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
E                für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,  
                  für ein Stickstoffatom oder für einen Rest der Formel -CR<sup>1</sup> steht,  
                  worin
- 25      R<sup>1</sup>                die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
·B und D                gemeinsam einen Rest der Formel



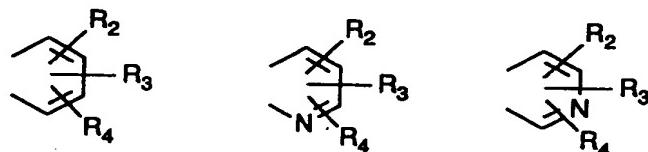
- 45      R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>                worin  
                  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben  
                  und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder Halogen bedeuten,  
L                für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyano oder Carboxy steht,  
50      T                für einen Rest der Formel  
                  -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder



- steht,  
 worin  
 R<sup>5</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,  
 5 R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
 R<sup>7</sup> Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
 10 R<sup>9</sup> Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Phenoxy oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyloxy substituiert ist,  
 R<sup>10</sup> eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>-OR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> oder Pyridyl bedeutet,  
 15 worin  
 R<sup>11</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 R<sup>12</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 20 R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,  
 oder  
 T für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
 25 gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.

2. Heterocyclisch substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate nach Anspruch 1

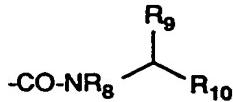
- A für Wasserstoff oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht,  
 30 E für ein Stickstoffatom oder für einen Rest der Formel -CR<sup>1</sup> steht,  
 worin  
 35 R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung von A hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
 B und D gemeinsam einen Rest der Formel



bilden,

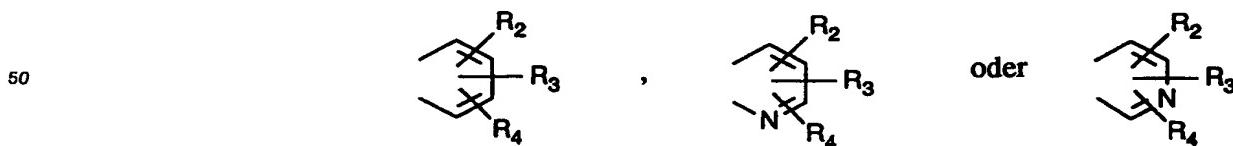
- 50 55
- 
- worin  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder Fluor, Chlor oder Brom

- L bedeuten,  
 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
- 5 T für einen Rest der Formel  
 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{CO}-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$  oder



- steht,  
 worin
- 15  $\text{R}^5$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl bedeutet,
- $\text{R}^6$  und  $\text{R}^8$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 20  $\text{R}^7$  Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
- $\text{R}^9$  Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder Phenoxy substituiert ist,
- 25  $\text{R}^{10}$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  oder Pyridyl bedeutet,
- worin
- $\text{R}^{11}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30  $\text{R}^{12}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,
- $\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl bedeuten,
- 35 oder  
 T für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl oder Methyl substituiert ist, gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.

3. Heterocyclisch substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate nach Anspruch 1
- 40 A für Wasserstoff oder  
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,  
 oder  
 für Phenyl oder Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
- E für ein Stickstoffatom steht,
- 45 B und D gemeinsam einen Rest der Formel



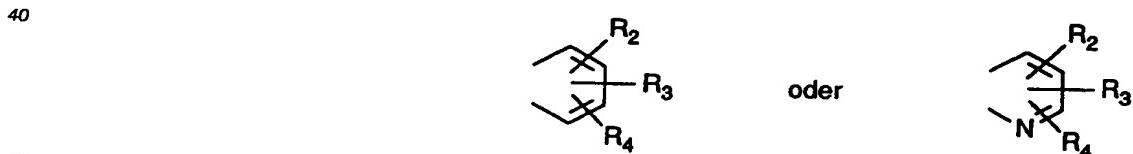
- 55 bilden,  
 worin
- $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben

und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,  
 L für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Methyl steht,  
 T für einen Rest der Formel  
 5 -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder

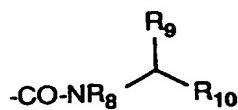


steht,  
 worin  
 15 R<sup>5</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,  
 R<sup>7</sup> Trifluormethyl oder Methyl, Ethyl, Benzyl, p-Tolyl oder Phenyl bedeutet,  
 20 R<sup>9</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder Phenoxy substituiert ist,  
 R<sup>10</sup> eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>-OR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>-R<sup>12</sup>, -CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> oder Pyridyl bedeutet,  
 worin  
 25 R<sup>11</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 R<sup>12</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
 30 oder  
 T für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl oder Methyl substituiert ist, gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.

4. Heterocyclisch substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate  
 35 A für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl oder Cyclopropyl steht,  
 E für ein Stickstoffatom steht,  
 B und D gemeinsam einen Rest der Formel



45 bildet,  
 worin  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Methyl, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,  
 L für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
 T für einen Rest der Formel  
 50 -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CO-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder



steht,

worin

$\text{R}^5$

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^8$

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

$\text{R}^7$

Trifluormethyl, Methyl oder p-Tolyl bedeutet,

$\text{R}^9$

Phenyl bedeutet, das durch Fluor, Chlor substituiert sein kann,

und

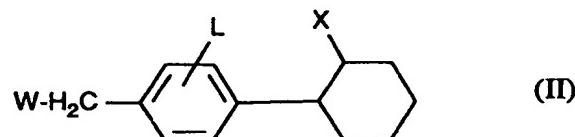
15

$\text{R}^{10}$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , oder  $-\text{CONH}_2$  oder Pyridyl bedeutet,

oder

T für Tetrazolyl steht, das gegebenenfalls durch Triphenylmethyl substituiert ist, gegebenenfalls in einer isomeren Form, und deren Salze.

- 20 5. Heterocyclisch substituierte Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.
6. Verfahren zur Herstellung von heterocyclisch substituierten Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man  
25 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

35

L die oben angegebene Bedeutung hat,

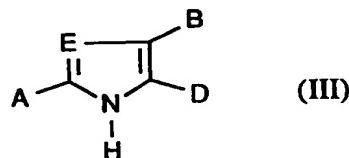
W für eine typische Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Jod, Tosylat oder Mesylat, vorzugsweise für Brom steht

und

X für  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy carbonyl oder für die Triphenylmethyl-tetrazolyl-1-yl-Gruppe steht,

40

zunächst mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



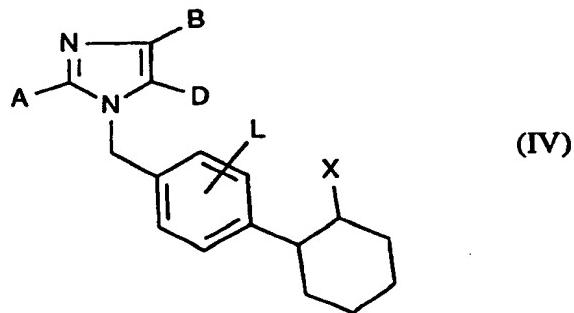
in welcher

50

A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

55

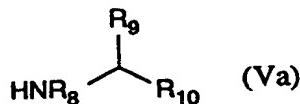


in welcher

15 A, B, D, L und X die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, und gegebenenfalls ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren, nach vorgeschalteter Hydrolyse und/oder Aktivierung, anschließend mit Sulfonaminen oder Aminen der allgemeinen Formeln (V) und (Va)

HNR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup> (V) oder

20



in welchen

30 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels, beispielsweise eines Dehydratisierungsmittels, in inerten Lösemitteln amidiert, und im Fall der freien Tetrazole, gegebenenfalls die Triphenylmethylgruppe nach üblichen Methoden mit Säuren, vorzugsweise mit Trifluoressigsäure oder Salzsäure in Dioxan, abspaltet, und gegebenenfalls die Isomeren trennt, und im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden Base oder Säure umsetzt.

35

7. Arzneimittel enthaltend mindestens ein heterocyclisch substituiertes Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivat nach den Ansprüchen 1 bis 4.

40

8. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung von arterieller Hypertonie und Atherosklerose.

45

9. Verwendung von heterocyclisch substituierten Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivaten nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.

50

10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß man die heterocyclisch substituierten Phenyl-cyclohexan-carbonsäurederivate gegebenenfalls mit Hilfe von geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 10 1543

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CLS)
A	DE-A-40 31 635 (K. THOMAE) 9. April 1992 * Ansprüche 1,7 * ---	1,7	C07D471/04 A61K31/435 A61K31/415
A	EP-A-0 470 543 (K. THOMAE) 12. Februar 1992 * Seite 3, Zeile 14 - Zeile 27; Anspruch 1 *	1,7	C07D235/08 C07D235/18 A61K31/40
A	EP-A-0 513 533 (BAYER) 19. November 1992 * Ansprüche 1,8 * -----	1,7	A61K31/41 //(C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D471/04, 221:00,209:00)
RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.CLS)			
C07D A61K			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechercheort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	10. Mai 1994	Alfaro Faus, I	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		

7  
1  
6  
4